

51505

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



PCT/EP+ 98 / 0 5 7 4 1  
4

REC'D	01 FEB 1999
WIPO	PCT

## Bescheinigung

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat  
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verwendung von Bis-Amin-Oxim-Derivaten und  
N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-Komplexderivaten zur Restenoseprophylaxe"

am 18. September 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wieder-  
gabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig das Symbol  
A 61 K 51/00 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 28. September 1998  
Der Präsident des Deutschen Patentamts  
Im Auftrag

Aktenzeichen: 197 41 694.2

FAXED

## Verwendung von Bis-Amin-Oxim-Derivaten und N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>- Komplexderivaten zur Restenoseprophylaxe

- 5 Die Erfindung betrifft die Verwendung der in den Patentansprüchen gekennzeichneten Substanzen zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.

10 Es ist bekannt, daß ionisierende Strahlung die Proliferation von Zellen inhibiert. Eine Vielzahl von neoplastischen und nicht neoplastischen Erkrankungen wurde auf diese Weise bereits behandelt (Fletcher, Textbook of Radiotherapy, Philadelphia, P.A: Lea and Febiger, 1980, Hall, Radiobiology for the Radiologist, Philadelphia, P.A: Lippincott, 1988).

- 15 Es wurde auch schon versucht, atherosklerotische Erkrankungen mit Hilfe dieser Verfahren zu behandeln. Die Atherosklerose ist eine entzündliche, fibroproliferative Erkrankung, die für 50% aller Todesfälle in den USA, Europa und Japan verantwortlich ist (Ross 1993, Nature 362: 801-809). Mit ihrer peripheren Ausprägung bedroht sie den Erhalt der Extremitäten, mit ihrer koronaren Manifestation besteht das Risiko des  
20 tödlichen Herzinfarkts und mit supraaortalem Befall droht der Schlaganfall.

Eine Behandlung der Atherosklerose erfolgt derzeit auf unterschiedlichen Wegen. So hat sich neben den konservativen Maßnahmen (z. B. die Senkung des Cholesterinspiegels im Blut) und der Bypass-Operation, auch die mechanische Dilatation (Angioplastie) sowie  
25 die intravasale Entfernung atheromatösen Gewebes (Atherektomie) verengter Segmente in peripheren Arterien und den Koronarien als Alternative im klinischen Alltag etabliert.

Wie nachfolgend ausgeführt, sind die genannten Methoden jedoch mit einer Vielzahl von Nachteilen behaftet.

- 30 So wird der Wert mechanisch rekanalisierender Verfahren akut durch Gefäßverschlüsse in Folge von Gefäßeinrissen und -dissektionen sowie akuten Thrombosen beeinträchtigt (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706). Der langfristige Erfolg wird durch das Wiederauftreten von Einengungen (Restenosen) gefährdet. So ergab die CAVEAT-Studie, daß von 1012 Patienten die Restenoserate sechs Monate nach Intervention bei der  
35 koronaren Atherektomie 50% und bei der koronaren Angioplastie sogar 57% betrug (Topol et al. 1993, N. Engl. J. Med. 329: 221-227). Weiterhin traten in dieser Studie in 7% der Atherektomie- und in 3% der Angioplastie-Patienten abrupte Gefäßverschlüsse

auf. Nicolini und Pepine (1992, Endovascular Surgery 72: 919-940) berichten von einer Restenoserate zwischen 35 und 40% und einer akuten Verschußrate von 4% nach angioplastischen Eingriffen.

- 5 Um diesen Komplikationen zu begegnen, wurden verschiedene Techniken entwickelt. Hierzu gehört die Implantation metallischer Endoprothesen (Stents), (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706; Strecker et al., 1990, Radiology 175: 97-102). Die Stentimplantation in großkalibrigen Arterien, z.B. bei Okklusionen in der Beckenachse hat bereits den Rang einer primär anzuwendenden Therapiemodalität erhalten. Der
- 10 Einsatz von Stents in den Femoralarterien hat dagegen mit einer primären Offenheitsrate von 49% und einer Reokklusionshäufigkeit von 43% enttäuschende Ergebnisse gezeigt (Sapoval et al., 1992, Radiology 184:833-839). Ähnlich unbefriedigende Resultate wurden mit bisher verfügbaren Stents in den Koronararterien erzielt (Kavas et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol 20: 467-474).
- 15 Alle bisherigen pharmakologischen und mechanischen Interventionen haben bis heute die Restenose nicht verhindern können (Muller et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19:418-432, Popma et al. 1991, Circulation 84:14226-1436).
- 20 Als Ursache für die nach mechanischen Eingriffen häufig auftretenden Restenosen wird angenommen, daß die Eingriffe eine Proliferation und Migration glatter Muskelzellen in der Gefäßwand induzieren. Diese führen zu einer neointimalen Hyperplasie und den beobachteten Restenosen in den behandelten Gefäßabschnitten (Cascells 1992, Circulation 86, 723-729, Hanke et al. 1990, Circ. Res. 67, 651-659, Ross 1986, Nature
- 25 362, 801-809, Ross 1993, Nature 362, 801-809).

Ein alternatives Verfahren zur Behandlung von atherosklerotischen Erkrankungen verwendet ionisierende Strahlung. Die Verwendung von außen kommender ionisierender Strahlung auf die Restenose ist jedoch mit dem Nachteil behaftet, daß bei der Applikation

- 30 die Strahlendosis nicht auf die gewünschten Stelle begrenzt ist, sondern darüber hinaus umgebendes (gesundes) Gewebe unerwünschterweise ebenfalls der Strahlung ausgesetzt wird. So verliefen verschiedene Studien bislang wenig erfolgversprechend (Gellmann et al. 1991, Circulation 84 Suppl. II: 46A-59A, Schwartz et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19:1106-1113).

- 35 Diese Nachteile, die bei der Verwendung von externen Strahlungsquellen auftreten, können überwunden werden, wenn Gammastrahlung z.B. über einen Katheter an die Gefäßbereiche mit Restenose direkt verbracht werden. Durch diese Form der Applikation

mit Iridium-192 wird eine hohe Strahlendosis von 20 Gy an die Restenoseherde  
verbracht. Einige Arbeiten berichten von der fast vollständigen Verhinderung der  
Restenose nach dieser Intervention (Wiedermann et al. 1994, Am. J. Physiol. 267:H125-  
H132, Böttcher et al. 1994, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 29:183-186,  
5 Wiedermann et al. 1994, J. Am. Coll. Cardiol. 23: 1491-1498, Liermann et al. 1994,  
Cardiovasc. Intervent. Radiol. 17: 12-16). Nachteil dieser Methode ist jedoch, daß die  
hierbei applizierte Strahlendosis von 20 Gy sehr hoch ist. Da die Läsionen irregulär an der  
Gefäßwand verteilt sind, ist eine gleichmäßige Applikation einer definierten Dosis mit  
Hilfe dieser Technik nicht möglich. Außerdem ist eine Behandlung großkalibriger Gefäße  
10 nicht möglich, da bedingt durch den Dosisabfall von der Iridiumquelle die applizierbare  
Dosis nicht ausreicht.

Eine weitere Möglichkeit, die Restenose zu inhibieren, ist die Implantation von P-32-  
dotierten Stents (Fischell et al. Stents III, Entwicklung, Indikationen und Zukunft,  
15 Konstanz: Kollath und Liermann, 1995). In dieser Arbeit reichte eine Aktivität von 0,2  
kBq P-32 pro Zentimeter Stentlänge aus (entspricht einer Strahlendosis von 0,25 Gy), um  
eine maximale Inhibierung der glatten Gefäßmuskelzellen in-vitro zu erreichen. Damit  
konnte gezeigt werden, daß nicht nur  $\gamma$ - sondern auch  $\beta$ -Emitter die Proliferation glatter  
Muskelzellen verhindern. Vorteil dieser Methode ist, daß die applizierte Strahlendosis  
20 deutlich niedriger als bei allen bisher erwähnten Interventionen ist. Bei dieser geringen  
Dosis werden die das Gefäßbett auskleidenden Endothelzellen nicht geschädigt (Fischell  
et al. Stents III, Entwicklung, Indikationen und Zukunft, Konstanz: Kollath und  
Liermann, 1995). Diese Form der Intervention ist jedoch nur einmal, nämlich bei der  
Positionierung des Stents möglich. Weiterhin ist sie nur auf solche Interventionen  
25 beschränkt, bei denen Stents eingesetzt werden. Die bei den weitaus häufiger  
angewandten Interventionen wie Atherektomien und Angioplastien auftretenden  
Restenosen können mit dieser Methode nicht behandelt werden. Durch die geringe  
Reichweite der  $\beta$ -Strahlung gelingt es nicht, der gesamten Läsion eine gleichmäßige  
Energiedosis zu verabreichen.

30 Neben der Strahlentherapie werden auch eine Reihe anderer therapeutischer Strategien  
zur Inhibierung neointimaler Hyperplasien (Restenosen) eingesetzt. Diese umfassen  
klassische Medikamente zur Restenosesuppression wie Antithrombotika,  
Thrombozytenaggregationshemmer, Calcium-Antagonisten, anti-Entzündungs- und anti-  
proliferative Substanzen, aber auch gentherapeutische Ansätze. Hierbei ist die Hemmung  
35 von Wachstumsstimulatoren z.B. durch Antisense-Oligonukleotide bzw. die Verstärkung  
inhibierender Faktoren durch Expressions-Vektor-Plasmide und die virusvermittelte  
Genintegration möglich. Auch Aptamer-Oligonukleotide können zur Inhibierung

verschiedenster Rezeptoren-vermittelter Prozesse, die bei der Restenose eine entscheidende Rolle spielen, eingesetzt werden.

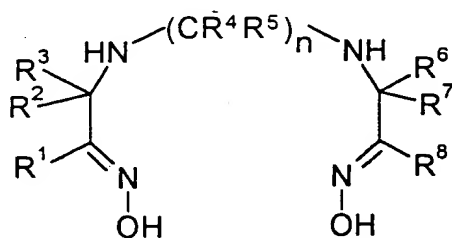
Mit großer Energie und Sorgfalt wurden über Jahre Substanzen untersucht, die unter streng kontrollierten Bedingungen als Langzeittherapie verabreicht wurden, weil man theoretisch eine Herabsetzung der Restenoserate erhoffte (Herrmann et al., 1993, Drugs 46: 18-52).

Mehr als 50 kontrollierte Studien mit unterschiedlichen Substanzgruppen wurden durchgeführt, ohne daß sich der eindeutige Nachweis ergab, daß die geprüften Substanzen die Restenoserate gravierend herabsetzen könnten. Dieses gilt auch für die lokale Applikation, bei der die Substanzen über spezielle Ballonkatheter an den jeweils gewünschten Wirkort gebracht werden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die bisher verwendeten Substanzen zu schnell aus der Gefäßwand ausgewaschen werden, um therapeutisch wirksam werden zu können. Zudem werden durch diese druckvermittelten Flüssigkeitsinjektionen zusätzliche Gefäßwandveränderungen induziert, die sogar Restenose-fördernd wirken.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Verbindungen zu finden, die zur radiotherapeutischen Behandlung von Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von proliferativen Erkrankungen wie z.B. der Atherosklerose, geeignet sind, lokal appliziert werden können und dabei die Nachteile der Verbindungen des Standes der Technik überwinden.

Diese Aufgabe wird durch die vorliegende Erfindung gelöst.

Es wurde gefunden, daß bestimmte Metallkomplexe, die als Zentralatom ein Radionuklid enthalten, nach lokaler Applikation zur Therapie proliferativer Erkrankungen hervorragend geeignet sind. Diese Komplexe haben als Liganden ein Bis-Amin-Oxim-Derivat der allgemeinen Formel I



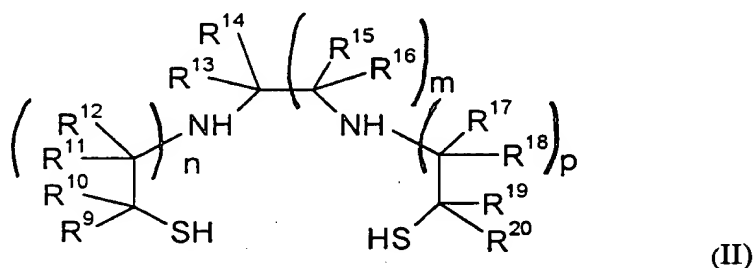
(I)

- worin  $n = 0 - 3$  und die Reste  $R^1$  bis  $R^8$  gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{100}$ -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder
- 5 Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste  $R^2$  und  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  sowie  $R^6$  und  $R^7$  zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können.

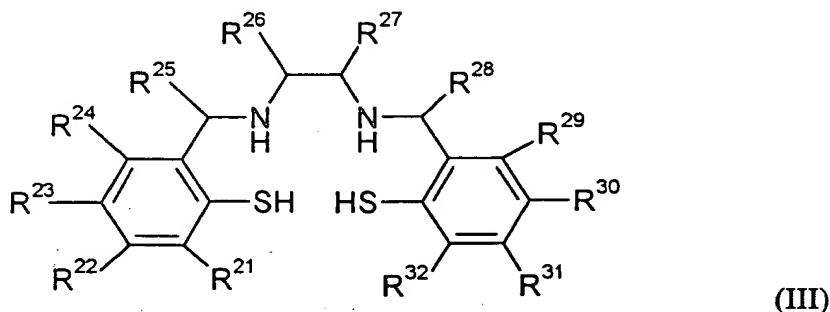
10

Die Bis-Amin-Oxim-Derivate bilden zusammen mit einem Radionuklid einen Metallkomplex, der dann zur lokalen Applikation bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen verwendet wird.

- 15 Ebenso geeignet sind die Metallkomplexe von  $N_2S_2$ -Derivaten der allgemeinen Formeln II und III



20



- wobei  $R^9$  bis  $R^{32}$  die oben für  $R^1$  bis  $R^8$  angegebene Bedeutung haben,  $R^{11}$  und  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  und  $R^{16}$  sowie  $R^{17}$  und  $R^{18}$  zusammen gegebenenfalls für ein
- 25 Sauerstoffatom stehen können und  $n$ ,  $m$  und  $p$  unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten.

Auch diese Verbindungen bilden zusammen mit einem Radionuklid einen Metallkomplex, der dann zur lokalen Applikation bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen verwendet werden kann.

- 5 Zur Bildung eines Metallkomplexes können Radionuklide eingeführt werden, die Alpha-, Beta- und/oder Gamma-Strahler, Positronen-Strahler, Auger-Elektronen-Strahler und Fluoreszenz-Strahler sind, wobei  $\beta$ - sowie kombinierte  $\beta/\gamma$ -Strahler für therapeutische Zwecke bevorzugt sind.
- 10 Entsprechende Radionuklide sind dem Fachmann bekannt. Beispielhaft genannt seien die Radionuklide der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83.

- Bevorzugt sind die Nuklide  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{90}\text{Y}$ , und  $^{107}\text{Ag}$ , besonders
- 15 bevorzugt sind die Nuklide  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$  und  $^{67}\text{Cu}$ .

- Die Herstellung der Bis-Amin-Oxim-Derivate ist in den Patentschriften US 5,506,345 und US 5,387,692 beschrieben, die Herstellung der  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Komplexderivate ist in der Patentschrift US 5,279,811 beschrieben.
- 20

- Wie in den nachfolgenden Beispielen gezeigt wird, eignen sich diese Substanzen in hervorragender Weise, um über einen Applikationskatheter gezielt an die Wand eines Blutgefäßes verbracht zu werden. Dort hält die Konzentration des Radionuklids lange genug an, um die Proliferation der Zellen und somit eine Restenose zu inhibieren.
- 25

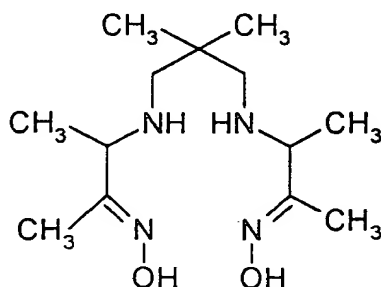
- Als Katheter, die für die lokale Applikation der Substanzen geeignet sind, können die in Fig. 1 skizzierten Katheter eingesetzt werden. Besonders geeignet sind Mehrkammer-Ballonkatheter (wie z.B. Dispatch<sup>TM</sup>, SciMed) und mikroperforierte Ballonkatheter.

- 30 Im Vergleich zu einer Vielzahl von untersuchten Verbindungen aus unterschiedlichsten Klassen führt die lokale Applikation der Bis-Amin-Oxim-Derivate oder der  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Komplexderivate zu einer überraschend hohen radioaktiven Dosis an der gewünschten, pathologisch veränderten Stelle. Die Substanzen haben an der Applikationsstelle eine lange Verweildauer, was zu einer hohen effektiven Dosis vor Ort führt, und verteilen sich
- 35 vornehmlich und gleichmäßig in der pathologischen Region. Die nicht gebundenen Substanzen werden rasch eliminiert. Auf diese Weise erreicht man eine hohe wirksame Strahlendosis bei geringer systemischer Belastung.

Dadurch, daß die Substanzen in die Wand der atherosklerotisch veränderten Gefäße gelangen, werden nicht nur die dem Lumen zugewandten Zellen der Intima, sondern auch solche der Media und Adventitia an der Proliferation gehindert. Der Anteil der applizierten Dosis, der die Zellmembran passiert, führt zu einer hohen Strahlendosis, die nah am Zellkern wirksam ist.

Aufgrund der Empfindlichkeit proliferierender Zellen gegenüber ionisierender Strahlung ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formeln I, II und III nicht nur die Verwendung für die Herstellung von Mitteln zur lokalen Applikation bei der Therapie von Herz-Kreislaufkrankungen, sondern auch die Verwendung für die Herstellung von Mitteln zur Therapie anderer proliferativer Erkrankungen.

Die nachfolgenden Beispiele werden mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markiertem HMPAO durchgeführt, wobei der Ligand HMPAO folgende Struktur besitzt:



(siehe auch Radiopharmaceuticals, Chemistry and Pharmacology, edited by Adrian D. Nunn, 1992, Seite 53)



### Beispiel 1

Das Versuchstier, ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1708, männlich, 3,7 kg Körpergewicht) wurde 4 Wochen vor dem eigentlichen Applikations-Experiment wie folgt vorbereitet:

In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem 2F Fogarthy Ballonkatheter in der Arteria carotis dextra das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend erhielt das Tier eine Spezialdiät mit einem Zusatz von 0.2% Cholesterin. Durch diese Vorbehandlung entwickelt das Versuchstier an der ballondenudierten Stelle eine atherosklerotische Läsion.

Die lokale Applikation des mit Technetium 99m markierten HMPAO erfolgt am narkotisierten Versuchstier (Narkosetyp s.o.) über einen Coronary Perfusion/Infusion Catheter (Dispatch 3.0, Xtra slippery coating, Hersteller: Boston Scientific Corporation, Ratingen) direkt an der Läsion in der A. carotis. Die radioaktive Dosis von 0.48 mCi (= 17.76 MBq) wurde in einem Volumen von 0.85 ml appliziert.

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elsint SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

5 Minuten post Applikationem	55.38 % der Dosis an der Läsion
4 Stunden post Applikationem	46.78 % der Dosis an der Läsion
24 Stunden post Applikationem	21.45 % der Dosis an der Läsion

### Beispiel 2

Das Versuchstier, ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.: 1856, männlich, 3,3 kg Körpergewicht) wurde 4 Wochen vor dem eigentlichen Applikations-Experiment wie folgt vorbereitet:

In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem 2F Fogarthy Ballonkatheter in der Arteria carotis dextra das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend erhielt das Tier eine Spezialdiät mit einem Zusatz von 0.2% Cholesterin. Durch diese Vorbehandlung entwickelt das Versuchstier an der ballondenudierten Stelle eine atherosklerotische Läsion.

Die lokale Applikation des mit Technetium 99m markierten HMPAO erfolgt am narkotisierten Versuchstier (Narkosetyp s.o.) über einen Coronary Perfusion/Infusion Catheter (Dispatch 3.0, Xtra slippery coating, Hersteller: Boston Scientific Corporation, Ratingen) direkt an der Läsion in der A. carotis. Die radioaktive Dosis von 1.91 mCi (= 70.67 MBq) wurde in einem Volumen von 1.0 ml appliziert (Nachspülen mit 0.3 ml physiologischer Saline-Lösung).

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elsint SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

5 Minuten post Applikationem 40.74 % der Dosis an der Läsion  
4 Stunden post Applikationem 35.13% der Dosis an der Läsion  
24 Stunden post Applikationem 23.69% der Dosis

### 15 Beispiel 3

Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1584, männlich, 3,4 kg Körpergewicht).

20 In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infrarenalen Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation). Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten Technetium 99m markiertes HMPAO über einen mikroperforierten Ballonkatheter (4 mm Match-35 PTA, Fa. Schneider, FRG) appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.64 mCi (= 23.68 MBq) wurde in einem Volumen von 1 ml appliziert.

Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamera (Elsint SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

30 5 Minuten post Applikationem 38.45 % der Dosis an der Läsion  
4 Stunden post Applikationem 35.64 % der Dosis an der Läsion  
24 Stunden post Applikationem 16.63 % der Dosis an der Läsion

### Beispiel 4

35

Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1587, männlich, 3,5 kg Körpergewicht).

In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infrarenalen Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation).

Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten Technetium 99m markiertes HMPAO über einen mikroperforierten Ballonkatheter (4 mm Match-35 PTA, Fa. Schneider, FRG) appliziert. Die radioaktive Dosis von 1.18 mCi (= 43.66 MBq) wurde in einem Volumen von 1 ml appliziert.

- 5 Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamara (Elscont SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

	5 Minuten post Applikationem	37.06 % der Dosis an der Läsion
10	4 Stunden post Applikationem	32.03 % der Dosis an der Läsion
	24 Stunden post Applikationem	20.01 % der Dosis an der Läsion

### Beispiel 5

- 15 Das Versuchstier ist ein weißes Neuseeländerkaninchen (interne Tierkenn-Nr.:1586, männlich, 3,3 kg Körpergewicht).

In Narkose (Rompun/Ketavet 1:2, 1 ml/kg Körpergewicht, i.m.-Gabe) wurde mit einem Ballonkatheter in der infraranal Aorta das Endothel geschädigt (Ballondenudation).

- 20 Anschließend wurden dem Versuchstier über einen Zeitraum von 5 Minuten Technetium 99m markiertes HMPAO über einen mikroperforierten Ballonkatheter (4 mm Match-35 PTA, Fa. Schneider, FRG) appliziert. Die radioaktive Dosis von 0.45 mCi (= 16.65 MBq) wurde in einem Volumen von 1 ml appliziert.

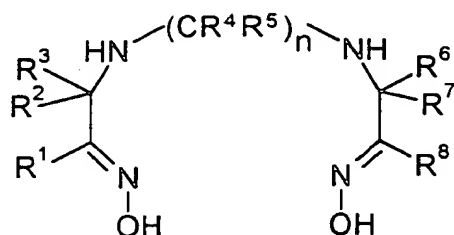
- Während des gesamten Experimentes befindet sich das Versuchstier unter einer Gamma-Kamara (Elscont SP4 HR), um die Verteilung der Radioaktivität im Körper zu messen. Die Aktivität an der Läsion wird zu der (zu diesem Zeitpunkt im Tier gemessenen) Gesamtaktivität ins Verhältnis gesetzt. Bei diesem Versuchstier befanden sich :

	5 Minuten post Applikationem	45.56 % der Dosis an der Läsion
	4 Stunden post Applikationem	36.39 % der Dosis an der Läsion
30	24 Stunden post Applikationem	15.24 % der Dosis an der Läsion

## Patentansprüche

1. Verwendung von Komplexen, deren Ligand ein Bis-Amin-Oxim-Derivat der allgemeinen Formel I ist

5



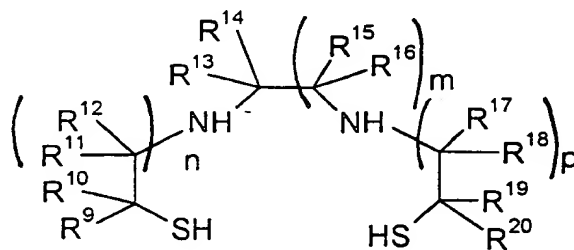
(I),

worin  $n = 0 - 3$  und die Reste  $R^1$  bis  $R^8$  gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen  $C_1$ - $C_{100}$ -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkinyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste  $R^2$  und  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  sowie  $R^6$  und  $R^7$  zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können,

und deren Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist, zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.

2. Verwendung von Komplexen, deren Ligand ein  $N_2S_2$ -Derivat der allgemeinen Formel II ist

25



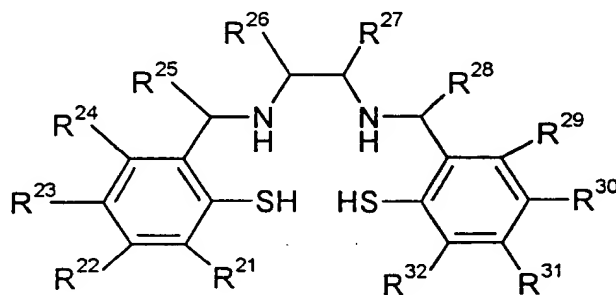
(II),

wobei  $R^9$  bis  $R^{20}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder

polycyclischen C<sub>1</sub>-C<sub>100</sub>-Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist, und wobei die Reste R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> sowie R<sup>17</sup> und R<sup>18</sup> zusammen gegebenenfalls für ein Sauerstoffatom stehen können und n, m und p unabhängig voneinander 1 oder 2 bedeuten,

und deren Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist, zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.

3. Verwendung von Komplexen, deren Ligand ein N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-Derivat der allgemeinen Formel III ist



(III),

wobei R<sup>21</sup> bis R<sup>32</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für ein Wasserstoffatom und/oder für einen unverzweigten, verzweigten, cyclischen oder polycyclischen C<sub>1</sub>-C<sub>100</sub>-Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynyl-, -Aryl-, -Alkylaryl- und/oder -Arylalkylrest stehen, welcher gegebenenfalls mit Fluor-, Chlor-, Brom- und/oder Jodatomen und/oder Hydroxy-, Oxo-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Amino-, Aldehyd- oder Alkoxygruppen mit bis zu 30 Kohlenstoffatomen substituiert ist und/oder gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome aus der Reihe N, P, As, O, S, Se unterbrochen und/oder substituiert ist,

und deren Zentralatom ein Radionuklid der Elemente der Ordnungszahlen 27, 29 - 32, 37 - 39, 42 - 51, 62, 64, 70, 75, 77, 82 oder 83 ist, zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie von proliferativen Erkrankungen lokal appliziert werden.

4. Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß das Radionuklid ausgewählt ist aus der Gruppe  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{90}\text{Y}$   
5 und  $^{107}\text{Ag}$ .

### **Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Bis-Amin-Oxim-Derivaten und  $N_2S_2$ -Komplexderivaten zur Herstellung von Mitteln, die bei der Therapie proliferativer  
5 Erkrankungen lokal appliziert werden.

Fig. 1

